

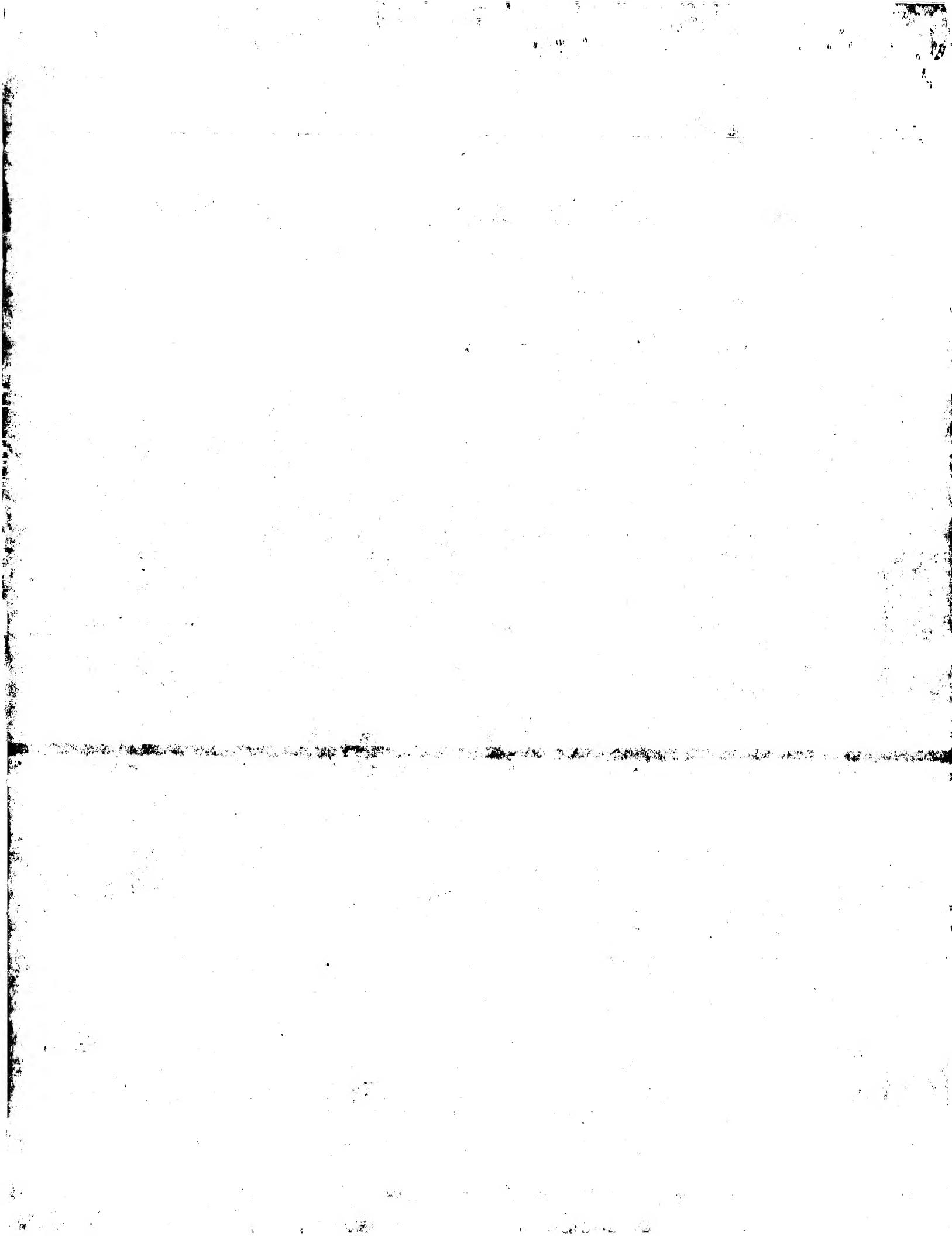
No title available.

Patent Number: DE19522694
Publication date: 1997-01-02
Inventor(s): MORAGAS VINAS JOSE MARIA DE (ES); ENSENAT PEDRO GONZALEZ (ES); MAIERHOFER GUENTHER (DE)
Applicant(s):: MORAGAS VINAS JOSE MARIA DE (ES); DIANORM G MAIERHOFER GMBH (DE)
Requested Patent: DE19522694
Application Number: DE19951022694 19950622
Priority Number (s): DE19951022694 19950622
IPC Classification: A61K35/04 ; A61K9/10 ; A61K9/12 ; A61K7/48
EC Classification: A61K7/48W2, A61K7/06R2, A61K7/48C10G, A61K9/107D, A61K9/127B2, A61K35/04, A61K7/00M4D, A61K7/48C4F3
Equivalents: CA2225415, EP0833607 (WO9700666), WO9700666

Abstract

A composition that contains at least one tar derivative, a cosmetic preparation that contains this composition, its use and pharmaceutical preparations that contain this composition are disclosed. Animal testing has shown conventional tar-containing preparations to be oncogenic. The disclosed composition allows cosmetic and pharmaceutical preparations to be produced as finely dispersed systems that are more effective and have less side effects than conventional preparations while containing 20 to 200 times less tar.

Data supplied from the esp@cenet database - I2



(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

(12) **Offenlegungsschrift**
(10) **DE 195 22 694 A 1**

(51) Int. Cl. 6:

A 61 K 35/04

A 61 K 9/10

A 61 K 9/12

A 61 K 7/48

(21) Aktenzeichen: 195 22 694.1

(22) Anmeldetag: 22. 6. 95

(43) Offenlegungstag: 2. 1. 97

(71) Anmelder:

Moragas Vinas, José Maria de, Barcelona, ES;
Dianorm G. Maierhofer GmbH, 81247 München, DE

(74) Vertreter:

Grünecker, Kinkeldey, Stockmair & Schwanhäusser,
Anwaltssozietät, 80538 München

(72) Erfinder:

Moragas Vinas, José Maria de, Barcelona, ES;
Ensenat, Pedro Gonzalez, Barcelona, ES;
Maierhofer, Günther, 81247 München, DE

(56) Entgegenhaltungen:

GB 10 20 613
WO 94 01 089 A1

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

(54) Teerhaltige Zusammensetzung und diese enthaltende pharmazeutische und kosmetische Zubereitung

(55) Die Erfindung betrifft eine mindestens ein Teerderivat enthaltende Zusammensetzung, eine diese enthaltende kosmetische Zubereitung, deren Verwendung und die erfindungsgemäße Zusammensetzung enthaltende pharmazeutische Zubereitungen.

Herkömmliche teerhaltige Zubereitungen haben sich im Tierversuch als cancerogen erwiesen. Die erfindungsgemäße Zusammensetzung ermöglicht die Herstellung von kosmetischen und pharmazeutischen Zubereitungen als feindisperse Systeme, die nach Applikation bei einer im Vergleich zu herkömmlichen Präparaten 20- bis 200fach verminderten Teerkonzentration eine verbesserte Wirksamkeit und verminderte Nebenwirkungen aufweisen.

DE 195 22 694 A 1

DE 195 22 694 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue teerhaltige Zusammensetzung, eine diese enthaltende kosmetische Zubereitung, deren Verwendung, und die erfindungsgemäße Zusammensetzung enthaltende pharmazeutische Zubereitungen.

Teere sind Gemische mit unterschiedlichen chemischen Bestandteilen und bestehen in erster Linie aus Kohlenwasserstoffgemischen mit einem hohen Anteil aromatischer Kohlenwasserstoffe mit antiproliferativen Eigenschaften. Ihre therapeutische Verwendbarkeit, vor allem bei dermatologischen Indikationen, ist seit Jahrzehnten bekannt. Topisch appliziert wirken Teere entzündungshemmend, juckreizstillend und schwach infektiös. Schon lange werden sie erfolgreich zur Therapie schuppender und chronischer Hautkrankheiten, die mit mehr oder weniger starkem Juckreiz verbunden sind, z. B. Neurodermitis, Psoriasis, chronischem Ekzem usw., eingesetzt. Am häufigsten werden Steinkohlenteerdestillate (Pix lithantracis) angewandt, entweder unverdünnt in Form von Teerumschlägen bzw. als Bestandteil von Salben und Pasten (z. B. Teer-Linola-Fett N®). Bei medizinischen Ölbädern (z. B. Balneum Hermal®) mit Teer im Rahmen einer Balneotherapie werden bis zu 30% Steinkohlenteerdestillat eingesetzt. Im Vergleich dazu ist die Teerkonzentration in Dermatika mit 2 Gew.-% erheblich geringer.

Obwohl die Wirksamkeit von Teerderivaten unbestritten ist, "verschwinden" sie doch langsam aus den Arzneibüchern der westlichen Industriestaaten. Der Grund dafür ist, daß im Tierversuch einer cancerogene Wirkung durch Epoxide, die vermutlich durch Biotransformation gebildet werden, festgestellt wurde. Deshalb vermeiden Ärzte in der Regel eine Dauertherapie. Die im Tierversuch unter Verwendung hoher Teerkonzentrationen ermittelte Cancerogenität wurde am menschlichen Patienten jedoch noch nie beobachtet. Dennoch können die an Tierversuchen gewonnenen Ergebnisse nicht negiert werden — eine potentielle Gefahr bleibt bei Dauertherapie.

Diese potentielle Gefahr zu minimieren wäre nur möglich, wenn durch eine besondere Applikationsform die Konzentration des Wirkstoffgemisches und damit der Epoxidvorläufer gesenkt werden kann, ohne die therapeutische Wirkung zu beeinträchtigen. Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, einen Weg zu finden, mit dem die absolute Dosis der applizierten Teerderivate gesenkt werden kann, ohne die positiven therapeutischen Wirkungen zu vermindern.

Diese Aufgabe wird gelöst durch eine Zusammensetzung, die die folgenden Bestandteile umfaßt:

- a) mindestens ein Phospholipid,
- b) mindestens eine Gallensäure und/oder mindestens ein Derivat davon,
- c) mindestens ein Teerderivat,
- d) Ethanol und
- e) Wasser.

Mit den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können nanodisperse Systeme gebildet werden, die bei lokaler, topischer Applikation die Haut sehr viel besser penetrieren als konventionelle Trägersysteme und sich viel schneller und homogener in der Cornea und Epidermis verteilen. Dadurch kann die Konzentration des Wirkstoffgemisches auf 0,1 bis 0,01% herkömmlicher teerhaltiger Präparate gesenkt werden. Die Teerkon-

zentration von Zubereitungen, die mit den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen hergestellt worden sind, ist daher um den Faktor 20 bis 200 niedriger als in derzeit zugelassenen Dermatika. Gleichzeitig treten bei Verwendung nanodisperser Trägersysteme, wie z. B. Nanoemulsionen oder Liposomen, generell weniger Nebenwirkungen von Arzneistoffen auf.

Das in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung enthaltene Phospholipid ist vorzugsweise ein Phosphatidylcholin pharmazeutischer Qualität, wobei die aliphatischen Reste des Phospholipids vorzugsweise 12 bis 22 C-Atome mit bis zu 4 cis-Doppelbindungen umfassen. Unverzweigte aliphatische Reste sind bevorzugt. Besonders bevorzugt ist ein Phospholipid, bei dem die aliphatischen Reste 16 bis 20 C-Atome und maximal 3 cis-Doppelbindungen aufweisen, wie in natürlichen pflanzlichen Lecithinen, z. B. Sojabohnenlecithin. Die aliphatischen Reste R₁ und R₂ können eine gleiche oder ungleiche Anzahl von C-Atomen aufweisen. Erfindungsgemäß kann das Phospholipid natürlichen, semi- oder vollsynthetischen Ursprungs sein.

Die Gallensäure und/oder ihre Derivate können ebenfalls natürlichen, semi- oder vollsynthetischen Ursprungs sein. Bevorzugte Derivate sind Gallensäuresalze, insbesondere Natriumsalze. In bevorzugten Ausführungsformen umfaßt die erfindungsgemäße Zusammensetzung ein oder mehrere Natriumsalze aus der Natriumcholat, Natriumdesoxycholat, Natriumglycocholat, Natriumtaurocholat, Natriumtaurodesoxycholat, Natriumtaurosocholat und Natriumchenoxycholat umfassenden Gruppe und/oder ein oder mehrere der entsprechenden Gallensäuren.

Erfindungsgemäß ist das Teerderivat bevorzugt ein Steinkohlenteerderivat. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform wird Steinkohlenteerdestillat in der Zusammensetzung verwendet.

Als Ethanol wird vorzugsweise 96%iges Ethanol nach DAB10 verwendet. Ethanol vermittelt dem mit der erfindungsgemäßen Zusammensetzung gebildeten feindispersen System eine Langzeitstabilität und scheint außerdem die Wirkung des therapeutisch aktiven Teerderivates zu verstärken.

Das verwendete Wasser sollte die für pharmazeutische oder kosmetische Produkte geforderte Qualität haben.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung wird bevorzugt als ein Konzentrat zur Verfügung gestellt, in dem das Phospholipid in einer Konzentration von 10 bis 200 mg/ml, bevorzugt 40 bis 100 mg/ml, enthalten ist und die Gallensäure und/oder ihr(e) Derivat(e) in einem molaren Verhältnis von 2 bis 10 zu 1 (Lipid zu Cholat) enthalten ist (sind). Ethanol ist bevorzugt in einem Verhältnis von 1 : 1 (V/G, d. h. Volumen/Gehalt), bezogen auf das Phospholipid, enthalten.

Das erfindungsgemäße Konzentrat wird zur Anwendung in einem Verhältnis von 1:1 bis 1 : 200, bevorzugt 1 : 5 bis 1:125 und besonders bevorzugt 1:20 bis 1:100 verdünnt. Als Verdünnungsmittel dienen dabei Wasser- oder Salzlösungen, bevorzugt solche mit 0,1 bis 0,9 Gew.-% Kochsalz.

Die Zusammensetzung kommt vorzugsweise als feindisperses System auf der Basis von Lipidgemischen, Mizellen, Mischmizellen, Umkehrmizellen, uni-, oligo- oder multilamellaren Liposomen, Nanoemulsionen, Nanopartikeln oder Nanokolloiden zum Einsatz. Unter "feindispersen Systemen" werden hier Systeme mit Teilchen verstanden, deren Durchmesser ungefähr 4 bis 500 nm beträgt. Der mittlere Durchmesser der Teilchen ist vor-

zugsweise kleiner als 250 nm.

Erfindungsgemäß können der Zusammensetzung ein oder mehrere pharmazeutische und/oder kosmetische Hilfsstoffe zugesetzt werden. So empfiehlt es sich z. B. wenn als Phospholipid ein oder mehrere ungesättigte Phosphatidylcholine verwendet werden, der Zusammensetzung Antioxidanzien zuzusetzen. In der Regel wird Tocopherol als Antioxidanz verwendet. Aus medizinischen Erwägungen, beispielsweise dem Erzielen der Isotonie und aus Gründen der Osmolarität, können auch Salze, insbesondere Kochsalz oder Puffersubstanzen zugesetzt werden. Neben Antioxidanzien, Salzen und Puffersubstanzen können üblicherweise in Arzneimitteln und/oder Kosmetika enthaltene Hilfsstoffe wie Cottenside, z. B. Polysorbat oder freie Fettsäuren, sowie Andickungsmittel und auch Konservierungsstoffe enthalten sein.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung eignet sich insbesondere zur Herstellung einer kosmetischen Zubereitung. Dieser können weitere kosmetische Zusatzstoffe sowie Parfümierungsmittel beigefügt werden.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform dient die erfindungsgemäße Zusammensetzung als Grundlage einer pharmazeutischen Zubereitung. Typischerweise enthält eine solche pharmazeutische Zubereitung

- a) Phospholipid in einer Konzentration von 0,1 bis 50 mg/ml, bevorzugt 1 bis 20 mg/ml,
- b) Teerderivat in Konzentrationen von 0,01 bis 20 mg/ml, bevorzugt 0,01 bis 5 mg/ml,
- c) Gallensäure und/oder Gallensäurederivat in Konzentration von 0,01 bis 9 mg/ml, bevorzugt 0,18 bis 3,6 mg/ml und
- d) Ethanol in einem Verhältnis von vorzugsweise 1 : 1 (V/G), bezogen auf das Phospholipid, und
- e) Wasser.

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung eignet sich besonders zur Therapie schuppender und chronischer Hautkrankheiten. Beispiele solcher Erkrankungen sind Psoriasis, insbesondere Psoriasis guttata, Psoriasisen plaques, Psoriasis inversa, Psoriasis erythrodermica, Psoriasis pustulosa, insbesondere Psoriasis pustulosa palmaris et plantaris, Psoriasis am behaarten Kopf und Psoriasis an den Nägeln. Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung kann weiterhin zur Therapie der Neurodermitis, zur Therapie allergischer Kontaktekzeme und zur Therapie des seborrhoischen Ekzems verwendet werden. Seine Wirksamkeit hat sich außerdem bei der Therapie des Lichen simplex chronicus (Lichen vidal, Neurodermitis circumscripta), des Ekzema cornea und der Keratodermica klimakteria Hatzchaus erwiesen.

Die erfindungsgemäße Zubereitung ist dünnflüssig und kann mittels handelsüblicher Zerstäuber auf erkrankte Areale aufgesprüht werden. Dadurch ist die Anwendung sowohl auf der Haut als auch auf dem behaarten Kopf sehr einfach und bequem. Das Präparat kann sehr rasch und gleichmäßig auf die gesamte Oberfläche des erkrankten Areals aufgetragen werden. Es penetriert rasch in die Cornea. Ein mühsames Abwaschen wie bei den herkömmlichen *t* erhaltigen Salben, z. B. Linola-Fett N, entfällt, da Überschüsse im Haar leicht mit Wasser ausgespült werden können.

Das Präparat erzeugt weder Jucken noch Brennen und wird gut toleriert. Es ist geruchsarm und erzeugt weder auf der Haut noch auf der Kleidung Flecken. Es

wurde bisher von allen Patienten gut angenommen.

Bei den bisher behandelten Patienten trat keinerlei Photosensitivität auf, auch nicht nach Sonnenbestrahlung. Deshalb wird eine begleitende UVA-Bestrahlung in Erwägung gezogen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen feindispersen Systeme in Form von erfindungsgemäßen pharmazeutischen oder kosmetischen Zubereitungen kann aus den zuvor beschriebenen erfindungsgemäßen Zusammensetzung durch Zuführen mechanischer Energie, beispielsweise durch optimiertes Mischen in einem statischen Mischer, Druckfiltration, Röhren, Homogenisieren oder Filtration erfolgen. Hierfür können handelsübliche Geräte verwendet werden, wie beispielsweise statische Mischsysteme oder auch Homogenisatoren des Fabr. Gaulin oder ein Mikrofluidizer. Werden bei diesen Verfahren mehr als 10 mg/ml Öl, bezogen auf die Zusammensetzung, zugesetzt, so führt das Verfahren zu Nanoemulsionen oder Nanokolloiden, und ohne Zusatz von Ölen bzw. einer Ölkonzentration von ≤ 3 mg/ml, bezogen auf die Zusammensetzung, führt das Verfahren zu Liposomen.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung: Die Beispiele 1 bis 3 zeigen drei verschiedene Grundrezepturen für erfindungsgemäße Zubereitungen. In Beispiel 4 werden die Ergebnisse der Anwendung erfindungsgemäßer pharmazeutischer Zubereitungen mitgeteilt.

Beispiel 1

Grundrezeptur 1 für Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitung im Labormaßstab

10 g Lecithin und 2 g Teerdestillat werden in 10 ml 96%igem Ethanol gelöst. 0,6 g Kochsalz und 1,6 g Natriumcholat werden in 180 g Wasser gelöst. Beide Lösungen werden vereint und sterilfiltriert. Das resultierende feindisperse System wird durch Verdünnen mit Wasser auf die gewünschte Anwendungskonzentration gebracht.

In gleicher Weise können auch Ansätze im technischen Maßstab produziert werden.

Beispiel 2

Grundrezeptur 2 für Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitung im Labormaßstab

50 Die beiden Lösungen aus Beispiel 1 werden vereint und mit einem Haushaltmixer, z.G. SG-Stab, homogenisiert. Das resultierende feindisperse System wird durch Verdünnen mit Wasser auf die gewünschte Anwendungskonzentration gebracht. Je nach Anforderung wird eine Sterilfiltration durchgeführt oder nicht.

Beispiel 3

Grundrezeptur 3 für Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitung im technischen Maßstab

500 g Lecithin wie in Beispiel 1 werden in 500 ml 96%igem Ethanol zusammen mit 100 g Teerdestillat gelöst. 15 g Kochsalz und 80 g Natriumcholat werden in 4 kg Wasser gelöst. Beide Lösungen werden vereint und in einem handelsüblichen Rührwerk, z. B. Stephan UMC 12, gerührt. Das resultierende feindisperse System wird

durch Verdünnen mit Wasser auf die gewünschte Endkonzentration gebracht. Falls erforderlich, wird eine Sterilfiltration angeschlossen.

Beispiel 4

Die nachfolgenden Ergebnisse wurden bei der Behandlung von Patienten mit einer Zubereitung gemäß Grundrezeptur 3 (s. Beispiel 3), enthaltend 0,01 bis 0,05 mg/ml Steinkohlenteerdestillat erzielt.

a) Patient JFB, 19 Jahre alt, mit generalisierter Psoriasis vulgaris: 18 Tage Behandlung mit dem Testpräparat kombiniert mit progressiver UVA zeigte signifikante Aufhellung der psoriatischen Flecken. 15
 b) Patient JLL, 43 Jahre alt, mit Psoriasis inverterada an Ellbogen, Kniekehlen, Lendengegend, verbunden mit starkem Juckreiz: Signifikante Reduktion der Plaques, vollständiges Verschwinden des Pruritus, komplett Aufhellung nach 6 Wochen Therapie. 20
 c) Patient AMF, 32 Jahre alt, mit Psoriasis inversus am behaarten Kopf. Nach 3 Wochen Therapie vollständige Aufhellung der Hautfalten, nach 6 Wochen praktisch vollständig abgeheilt. 25
 d) Patientin ACD, 27 Jahre alt, mit seborrhoischem Ekzem (Kopfhaut, Gesicht, Brust): Bei Anwendung des Testpräparates 1 x täglich nachts in der ersten Woche, danach 2 x wöchentlich, war das Ekzem nach 4 Monaten unter Kontrolle. 30
 e) Bei der Behandlung (nur nachts) der Neurodermitis mit lichenifizierten Plaques verminderte sich der Pruritus, die Plaques wurden eingeebnet und verschwanden schließlich ganz; nach ca. 1 Monat Behandlung verschwanden sowohl lokalisierte als auch generalisierte Plaques. 35
 f) Bei der Patientin CFM, 42 Jahre alt, mit lokalisierten Plaques in der lateralen Zervikalgegend und im äußeren Gehörgang verschwand zuerst der Pruritus, dann die Lichenifikation und schließlich das Erythem (Anwendung nur nachts). Schließlich waren die erkrankten Hautareale abgeheilt. 40
 g) Bei Kranken mit atopischer Dermatitis, subchronisch oder chronisch lichenifiziert, lokalisiert auf dem Handrücken, bei Kindern und Jugendlichen antecuvital und retropoplital und im Gesicht wird mit der Anwendung des Testpräparates eine Kontrolle der Dermatitis erzielt. Bei dem Patienten JJC, 12 Jahre alt, wurde ein Verschwinden des Pruritus und der Lichenifikation nach 3 Wochen erreicht. 45

Wie aus den Ergebnissen hervorgeht, zeigt die erfundungsgemäße Zubereitung eine gute bis sehr gute Wirkung bei der Behandlung der beschriebenen Krankheiten.

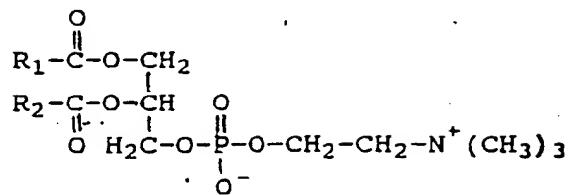
Patentansprüche

1. Teerhaltige Zusammensetzung, umfassend die folgenden Bestandteile:

a) mindestens ein Phospholipid,
 b) mindestens eine Gallensäure und/oder mindestens ein Derivat davon,
 c) mindestens ein Teerderivat,
 d) Ethanol und
 e) Wasser.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Phospholipid die folgende

allgemeine Formel besitzt



worin R_1 und R_2 jeweils einen aliphatischen Rest mit 12 bis 22 C-Atomen und mit bis zu 4 cis-Doppelbindungen darstellen, die vorzugsweise unverzweigt sind.

3. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Teerderivat ein Steinkohlenteerderivat, besonders bevorzugt ein Steinkohlenteerdestillat ist.

4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Gallensäure und/oder ihr Derivat aus der aus Cholsäure, Desoxycholsäure, Glykocholsäure, Taurocholsäure, Taurodesoxycholsäure, Ursocholsäure und Chenodesoxycholsäure bzw. deren Salze, bevorzugt deren Natriumsalze umfassenden Gruppe ausgewählt ist (sind).

5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie enthält:

a) Phospholipid in einer Konzentration von 10 bis 200 mg/ml, bevorzugt 40 bis 100 mg/ml
 b) Teerderivat in Konzentrationen von 2 bis 40 mg/ml, bevorzugt 8 bis 20 mg/ml,
 c) Gallensäure und/oder Gallensäurederivat in Konzentrationen von 1 bis 40 mg/ml, bevorzugt 5 bis 20 mg/ml,
 d) Ethanol in einem Verhältnis von vorzugsweise 1 : 1 (V/G), bezogen auf das Phospholipid, und
 e) Wasser.

6. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie durch Verdünnen der Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 im Verhältnis 1 : 1 bis 1 : 200, bevorzugt 1 : 5 bis 1 : 125 und besonders bevorzugt 1 : 20 bis 1 : 100, erhältlich ist.

7. Zusammensetzung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Verdünnungsmittel Wasser oder eine Kochsalzlösung ist, bevorzugt 0,1 – 0,9%ige Kochsalzlösung.

8. Zusammensetzung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung als feindisperses System auf der Basis von Lipidgemischen, Mizellen, Mischmizellen, Umkehrmizellen, uni-, oligo- oder multilamellaren Liposomen, Nanoemulsionen, Nanopartikeln oder Nanokolloiden mit einem mittleren Durchmesser von vorzugsweise weniger als 250 nm vorliegt.

9. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen oder mehrere pharmazeutische und/oder kosmetische Hilfsstoffe enthält.

10. Kosmetische Zubereitung, enthaltend die Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9.

11. Verwendung der kosmetischen Zubereitung in der kosmetischen Behandlung.

12. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend die Zusammensetzung nach einem der Anspruch 1 bis

9.

13. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch

13, enthaltend:

- a) Phospholipid in einer Konzentration von 0,1 bis 50 mg/ml, bevorzugt 1 bis 20 mg/ml 5
- b) Teerderivat in Konzentrationen von 0,01 bis 20 mg/ml, bevorzugt 0,01 bis 5 mg/ml,
- c) Gallensäure und/oder Gallensäurederivat in Konzentrationen von 0,01 bis 9 mg/ml, bevorzugt 0,18 bis 3,6 mg/ml, 10
- d) Ethanol in einem Verhältnis von vorzugsweise 1 : 1 (V/G), bezogen auf das Phospholipid, und
- e) Wasser.

14. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 15
12 oder 13 zur Therapie schuppender und chronischer Hautkrankheiten.

15. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 12 oder 13 zur Verwendung bei der Balneo-Therapie. 20

16. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 12 oder 13 zur Therapie der Psoriasis, insbesondere der Psoriasis guttata, Psoriasis en plaques, Psoriasis inversa, Psoriasis erythrodermica, Psoriasis pustulosa oder Psoriasis pustulosa palmaris et plantaris. 25

17. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 12 oder 13 zur Therapie der Neurodermitis.

18. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 12 oder 13 zur Therapie allergischer Kontaktzekeme. 30

19. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 12 oder 13 zur Therapie der seborrhoischen Ekzems.

20. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 12 oder 13 zur Therapie des Lichen simplex chronicus (Lichen vidal, Neurodermitis circumscripta), Ekzema cornea und Keratodermica klimakteria Hatchausen. 35

21. Verfahren zur Herstellung eines feindispersen Systems, enthaltend die Zusammensetzung nach 40 mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9, umfassend die Schritte

- a) Druckfiltration, bevorzugt Sterilfiltration, der Zusammensetzung und/oder
- b) Mischen oder Rühren oder Homogenisieren 45 der Zusammensetzung mit handelsüblichen Geräten.

50

55

60

65

- Leerseite -